Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Untersuchungen über die Aufhebung der Thyroxinwirkung im Froschlarvenversuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.B.

Vorgelegt von
Susanne Eisfeld
appr. Ärztin aus Berlin

Freiburg i. B., 20. Februar 1936

Referent: Dozent Dr. med. Dr. phil. A. Loeser

Dekan: Prof. Dr. Wegner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. B.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Buchdruckerei Mors & Singler, Freiburg im Breisgau, Schillerstraße 6

Untersuchungen über die Aufhebung der Thyroxinwirkung im Froschlarvenversuch

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543125_0121

I. Einleitung

Die Wirkung von Schilddrüsenstoffen auf die Entwicklung von Kaulquappen im Sinne einer überstürzten Metamorphose bei gleichzeitiger Wachstumshemmung und Schrumpfungsprozessen wurde erstmals von Gudernatsch beschrieben und zum Nachweis von Schilddrüsenstoffen (Thyroxin) angegeben:

Setzt man Schilddrüsenstoffe, z. B. Thyroxin, dem Lebewasser von Froschlarven zu, dann machen diese Tiere eine stark beschleunigte, unregelmäßige Entwicklung durch, während ihre Körpergröße deutlich zurückgeht. Der Leib ist keulen-, birn- oder geigenförmig gestaltet, der Ruderschwanz schrumpft, wird klein und dick, die Extremitäten brechen durch, und je nach der Menge der zugesetzten Schilddrüsenstoffe ist die Umwandlung der Kaulquappen in kleine Frösche nach fünf bis fünfzehn Tagen vollendet. Aber die Tiere sind gegenüber normalen Vergleichstieren kümmerliche, verkrüppelte Zwerge und gehen meist während der Metamorphose zu Grunde, oft schon vorher. Um diese Wirkung hervorzurufen, genügen schon Bruchteile eines Milligramms Thyroxin, die dem Lebewasser von Kaulquappen zugesetzt werden, sodaß man im Froschlarvenversuch einen äußerst empfindlichen Nachweis für Schilddrüsenstoffe hat.

Romeis hat diese biologische Methode des Thyroxinnachweises weiter ausgebaut und gezeigt, daß Thyroxin selbst in einer Verdünnung von 1:100 Millionen noch einen deutlichen Einfluß auf die Entwicklung von Froschlarven ausübt. Trotz der hohen Empfindlichkeit war es dagegen nicht möglich, das Thyroxin nach intravenöser Injektion im strömenden Blut, in den Organen und Ausscheidungen von Tieren (Urin, Galle, Leber) nachzuweisen.

Romeis nimmt daher an, daß das Thyroxin schon bald nach dem Eintritt in die Blutbahn irgendwie verändert wird, sodaß es die Kaulquappen-Metamorphose nicht mehr beschleunigt.

Das gleiche Verhalten ergaben auch Versuche in vitro: Setzt man einer Thyroxinlösung Rattenblut zu und diese Mischung dann in verschiedenen Zeitabständen dem Lebewasser von Kaulquappen, so zeigt sich ebenfalls, daß die beschriebenen Veränderungen nicht mehr auftreten. Um die spezifische Thyroxinwirkung aufzuheben, genügt bereits eine fünf minutenlange Einwirkung von Blut auf Thyroxin.

Schon sehr viel früher hatte Blum in Stoffwechselversuchen bei Meerschweinchen die Thyroxin-neutralisierende Fähigkeit des Blutes beobachtet: Es gelang ihm durch Verabreichung von Blut den nach Verfütterung von Schilddrüsengewebe eintretenden Gewichtssturz aufzuhalten. Bei Versuchen an der Kaulquappe erzielte er übereinstimmend mit den Resultaten von Romeis einen vollkommenen Ausgleich der Thyroxinwirkung durch Normalblut. Blum schließt daraus, daß jedes Normalblut spezifische antithyreoidale Fähigkeiten besitzt. Die An- oder Abwesenheit der Schilddrüse ist dabei ohne Einfluß.

Dieser antithyreoidale Schutzstoff läßt sich nach Blum aus Blut isolieren und hebt im Kaulquappenversuch die Wirkung von Thyroxin vollkommen auf. Die Zusammensetzung und die Entstehung des Schutzstoffes im Körper ist noch unbekannt. Blum bezeichnet ihn als „eine wasserlösliche, hitzebeständige, nicht oder nur außerordentlich langsam und schwierig dialysierende Substanz" ohne Lipoidnatur. Die Bildungstätte vermutet er in der Leber. Der Schutzstoff läßt sich sowohl aus dem Serum als auch den korpuskulären Elementen des Blutes extrahieren.

Im Gegensatz dazu stehen nun Befunde von Müller und Fellenberg, deren Versuchsergebnisse stark von denen Blums und Romeis' abweichen; zunächst konnten diese Autoren Thyroxin auch im strömenden Blut nachweisen. Sie benutzten zu ihren Versuchen Kaninchen, die eine hohe Toleranz gegenüber Thyroxin aufweisen und bis 20 mg Thyroxin pro kg Körpergewicht vertragen. Schon nach Injektion von 10 mg pro kg gelang es, im Blut dieser Tiere auf biologischem Wege Thyroxin nachzuweisen, d. h. das Blut dieser Tiere besaß die Fähigkeit, die Entwicklung von Kaulquappen zu beschleunigen. Mit Hilfe der biologischen Methode ließ sich das Thyroxin im Kaninchenblut

sogar noch elf Stunden nach vorangegangener intravenöser Injektion nachweisen.

Auch bei ihren Versuchen in vitro über die Einwirkung von Blut auf Thyroxin — Blutserum und die korpuskulären Bestandteile wurden dabei getrennt untersucht — kommen die beiden Autoren zu gegensätzlichen Ergebnissen: Im Kaulquappenversuch behält Thyroxin auch mit Normalserum und mit Normalblut vermischt 48 Stunden lang seine volle biologische Wirkung; alle Tiere metamorphosieren zur gleichen Zeit wie die Thyroxinkontrollen.

In Grundumsatzversuchen an Ratten setzte normales Serum bereits für sich allein den Grundumsatz herab, während in der Hitze inaktiviertes Serum indifferent war. Gegenüber der Thyroxinlösung war die Stoffwechselwirkung von Thyroxin und normalem Serum nach 1—48 stündiger gegenseitiger Einwirkung in vitro beeinträchtigt, aber nicht aufgehoben.

Diese Versuchsergebnisse von Müller und Fellenberg werden durch die Arbeiten russischer Forscher (Lewit, Berland und Rywkin, Moskau) bestätigt.

Lewit und Mitarbeiter benutzten zu ihren Versuchen als Schilddrüsenstoff Thyreokrin und als antithyreoidale Substanz Antithyreokrin, das aus Blut thyreoidektomierter Lämmer hergestellt wurde. Außerdem wurde die Einwirkung von normalem Trockenblut bezw. normalem Serum auf die durch Thyreokrin auslösbare Metamorphose untersucht. Als Versuchstiere dienten Axolotl, die nach Schilddrüsenstoffgaben ebenfalls eine stark beschleunigte Metamorphose zeigen.

Wie Blum und Romeis beobachtete auch Lewit und seine Mitarbeiter, daß die Thyreokrinwirkung bei gleichzeitiger Fütterung der Axolotl mit Thyreokrin und Antithyreokrin bezw. Thyreokrin und Trockenserum ausbleibt. Diese Hemmung trat aber nur in einem Drittel der Fälle ein.

Wurde aber den Axolotl, die sich in einer Thyreokrinlösung befanden, Antithyreokrin oder Trockenblut gleichzeitig, jedoch isoliert per os zugeführt, oder umgekehrt, dann trat trotz der verwendeten sehr hohen Konzentrationen in keinem Falle eine Hemmung des Schilddrüseneffektes ein.

Die Verfasser erklären die Hemmung in dem Drittel der oberen Fälle durch physikalisch-chemische Vorgänge, die bei der Vermengung des Thyreokrins mit Antithyreokrin bezw. Blut in vitro eintreten und zur Vernichtung des Thyreokrins führen; eine eventuelle Adsorption des Thyreokrins wird ebenfalls in Betracht gezogen.

Auch bei zeitlich getrennter Fütterung der beiden Substanzen – sie verabfolgten das Antithyreokrin einen Tag nach der Thyreokringabe – wurde keine Hemmung der Metamorphose beobachtet. Bei Verringerung des zeitlichen Abstandes auf 1—2 Stunden trat dagegen bei allen Versuchstieren eine fast vollständige Unterdrückung der Metamorphose ein.

Dieses Ergebnis wird von Lewit aber nicht als Beweis für die Schutzkraft des Antithyreokrins bezw. Blutes gewertet, da eine Wechselwirkung der beiden Präparate im Magen-Darmkanal der Tiere wahrscheinlich ist, und beim Auseinanderrücken der Fütterungsabstände auf mehrere Stunden keine Schutzwirkung mehr zu Stande kommt. Auf Grund seiner Versuche hält Lewit es für bewiesen, daß das Antithyreokrin keine spezifische antithyreoidale Wirkung besitzt.

In der vorliegenden Arbeit soll wegen dieser sich widersprechenden Angaben untersucht werden, ob sich

1. die Thyroxinwirkung im Kaulquappenversuch tatsächlich durch tierisches Blut oder daraus hergestellte Stoffe unterdrücken läßt und ob
2. die Hemmung der Thyroxinwirkung auch dann eintritt, wenn Thyroxin und Blut bezw. daraus hergestellte Stoffe getrennt verabreicht werden.

II. Methodik

Das Tiermaterial zu unseren Versuchen erhielten wir aus einem kleinen Wasserbecken im Garten des Instituts. Sämtliche Tiere stammten aus gleichzeitig abgelegten Laichballen. Die Kaulquappen, die wir längere Zeit vor Versuchsbeginn in große Glasbehälter brachten, befanden sich alle im gleichen Entwicklungsstadium. Alle hatten dieselbe dunkle Farbe und differierten in der Größe höchstens um 1—3 mm. Bei Versuchsbeginn

waren bei sämtlichen Tieren die hinteren Extremitäten als etwa 2 mm lange Stummel entwickelt. Die Durchschnittslänge der Tiere betrug 19,5 mm, die Breite der Tiere 4,1 mm.

Für die eigentlichen Versuche wurden je 10 Kaulquappen in 300 ccm Wasser, das mit Quellmoos und Wasserpflanzen beschickt war, in einem hellem Raum untergebracht. Das Lebewasser wurde täglich erneuert. Als Futter erhielten die Tiere täglich ein kleines Quantum getrocknete, zerriebene Daphnien. An den Versuchstagen wurde das Quellmoos und die Wasserpflanzen entfernt und dem Lebewasser nur die zur Untersuchung benötigten Substanzen zugeführt.

Als Thyroxin benutzten wir eine Lösung von Thyroxinnatrium. Zu ihrer Herstellung wurden 5 mg Thyroxin in 10 ccm Wasser unter Zusatz von $^1/_{10}$ n Natronlauge gelöst und die Lösung auf 1 Liter Wasser aufgefüllt. Von dieser Stammlösung 1:200000 wurden jeweils 6 ccm bzw. 60 ccm zu 300 ccm Wasser zugesetzt, sodaß die erhaltenen Konzentrationen in den Glasschalen 1:10 Millionen bzw. 1:1 Million betrugen.

Als Blutpräparat diente getrocknetes Serum, getrocknetes bei 100° inaktiviertes Serum, sowie das aus Blut hergestellte Handelspräparat Tyronorman. Diese Substanzen wurden mit Wasser in einem Mörser verrieben und anschliesend dem Lebewasser der Tiere zugefügt. Das zur Untersuchung dienende Serum wurde als Frischserum und als Trockenserum in Mengen zugesetzt, die jeweils 5 ccm bezw. 10 ccm Frischblut entsprachen. (2,5 ccm bezw. 5 ccm Frischserum, oder 0,15 g bzw. 0,3 g Trockenserum).

Auf genügend Kontrollen wurde in allen Versuchsreihen großer Wert gelegt.

In Vorversuchen prüften wir zunächst die Verträglichkeit der einzelnen Zusätze in den geplanten Konzentrationen. Dabei wirkte Tyronorman nur in Mengen von mehr als 0,15 g auf 300 ccm Wasser toxisch.

Zur Größenmessung wurden die Tiere in flachen, mit Narkoseflüssigkeit gefüllten Glasschalen, die mit Millimeterpapier unterlegt waren photographiert.

III. Der Einfluß von Blut auf die Metamorphosewirkung des Thyroxins.

1. Gleichzeitige Zufuhr von Thyroxin und Blut bezw. daraus hergestellten Stoffen.

Der Fragestellung entsprechend haben wir zunächst den Einfluß von Blut oder daraus hergestellten Stoffen auf die durch Thyroxin auslösbare Metamorphose der Kaulquappen untersucht.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in den nachfolgenden Versuchsprotokollen übersichtlich dargestellt.

Die Versuchsergebnisse wurden in der von Romeis angegebenen Form aufgezeichnet:

In den Abbildungen zeigen die Pfeile in jeder einzelnen Gruppe an, daß an diesen Tagen Thyroxin oder Blut (Tyronorman, Frischserum, Trockenserum) in den angegebenen Konzentrationen zugeführt wurde. Tod eines Tieres ist durch ein Kreuz mit entsprechender Zahl eingezeichnet; Metamorphose eines Tieres ist durch eine kleine Zacke in vertikaler Richtung dargestellt; bei gleichzeitiger Metamorphose mehrerer Tiere erhebt sich eine entsprechend höhere Zacke.

Als Metamorphose haben wir, wie allgemein üblich, den Verlust der Hornkiefer, und Durchbruch der beiden Vorderbeine angesehen.

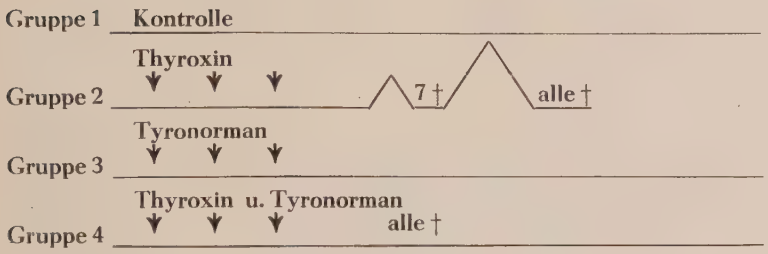
Die Präparate Tyronorman und Thyroxin wurden in liebenswürdiger Weise von den Firmen „Sächsisches Serumwerk" und „Schering-Kahlbaum A. G." zur Verfügung gestellt.

Versuch 1

Thyroxin – Tyronorman gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin und Tyronorman gleichzeitig

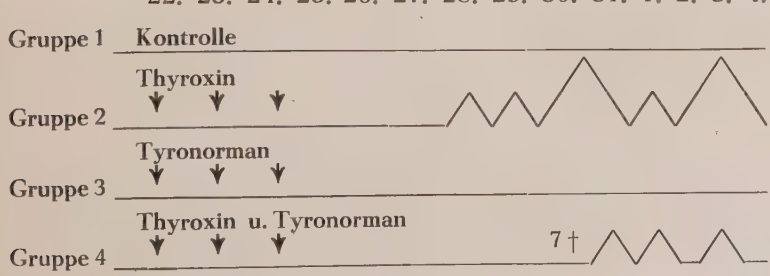


Versuch 2

Thyroxin – Tyronorman gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin und Tyronorman gleichzeitig



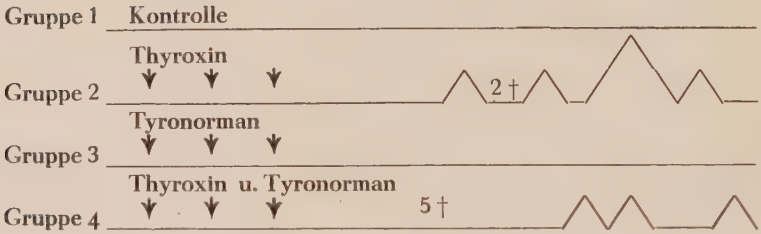
Versuch 3

Thyroxin – Tyronorman gleichzeitig

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin und Tyronorman gleichzeitig

29. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.



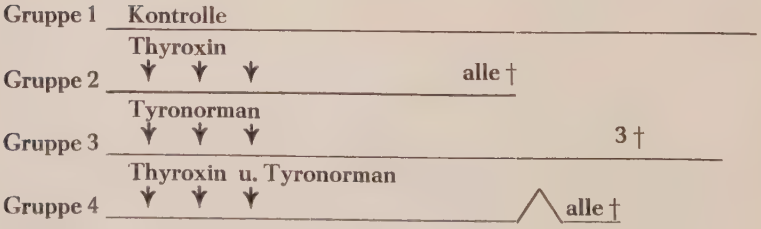
Versuch 4

Thyroxin – Tyronorman gleichzeitig

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin und Tyronorman gleichzeitig

12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24.



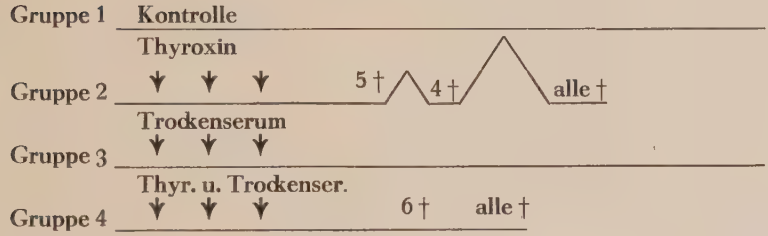
Versuch 5

Thyroxin – Trockenserum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Trockenserum 0,15 g
4. Thyroxin und Trockenserum gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.



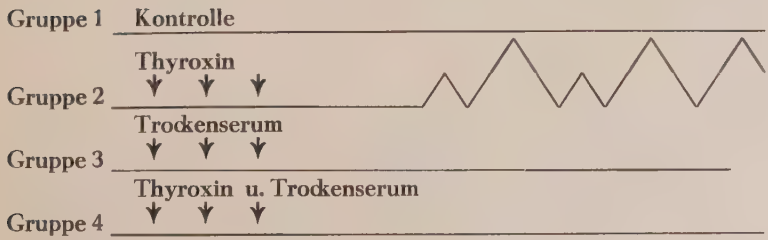
Versuch 6

Thyroxin – Trockenserum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Trockenserum 0,15 g
4. Thyroxin und Trockenserum gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.



Versuch 7

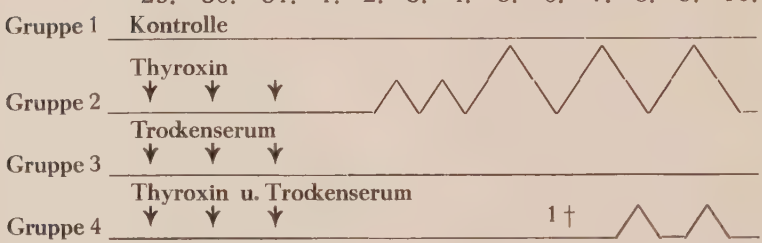
Thyroxin – Trockenserum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935

4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser

Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Trockenserum 0,3 g
4. Thyroxin und Trockenserum gleichzeitig



Versuch 8

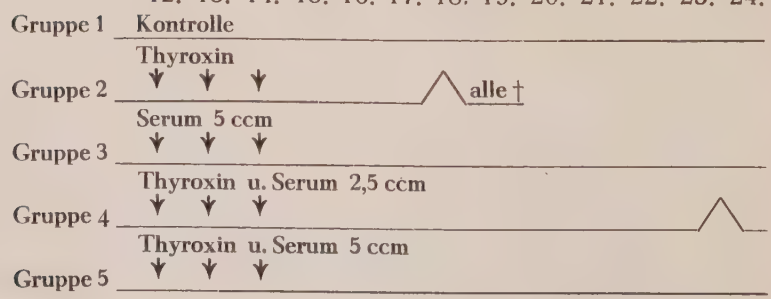
Thyroxin – Normalserum gleichzeitig

Versuchbeginn am 12. Juni 1935

5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser

Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Normalserum 5 ccm
4. Thyroxin und Normalserum 2,5 ccm gleichzeitig
5. Thyroxin und Normalserum 5,0 ccm gleichzeitig



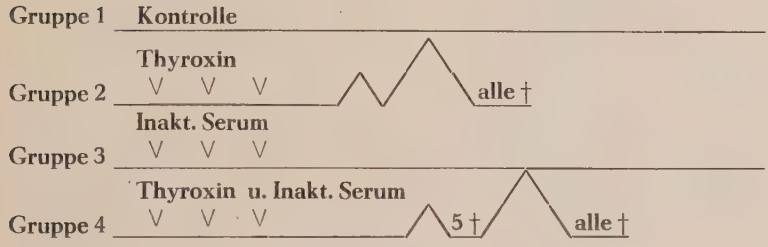
Versuch 9

Thyroxin – Inaktiviertes Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Inaktiviertes Serum 0,15 g
4. Thyroxin und inaktiviertes Serum gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3.



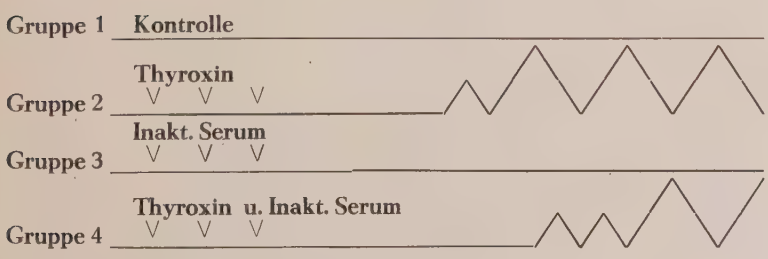
Versuch 10

Thyroxin – Inaktiviertes Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Inaktiviertes Serum 0,15 g
4. Thyroxin und inaktiviertes Serum gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3.



Versuch 11

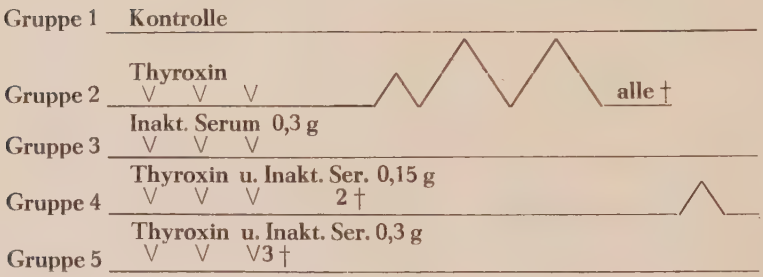
Thyroxin – Inaktiviertes Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935

5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser

Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Inaktiviertes Serum 0,3 g
4. Thyroxin und inaktiv. Serum 0,15 g gleichzeitig
5. Thyroxin und inaktiv. Serum 0,3 g gleichzeitig



Versuch 12

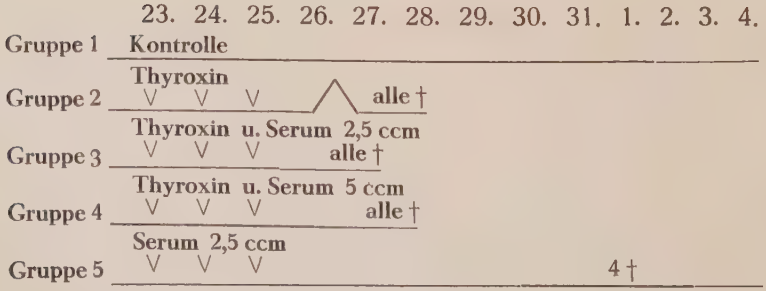
Thyroxin – Serum eines schilddrüsenlosen Hundes gleichzeitig

Versuchsbeginn am 23. Mai 1935

5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser

Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Thyroxin und Serum 2,5 ccm gleichzeitig
4. Thyroxin und Serum 5,0 ccm gleichzeitig
5. Serum 2,5 ccm



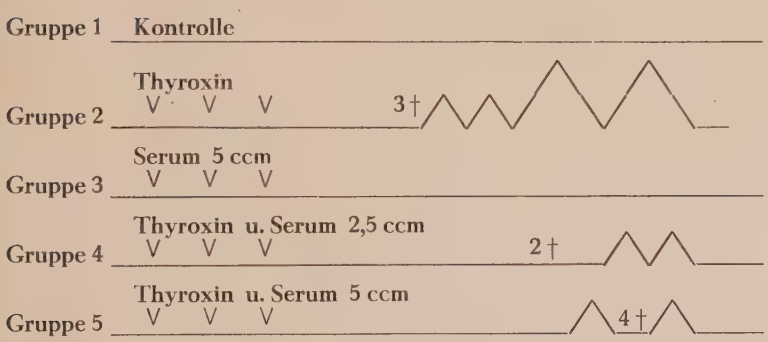
Versuch 13

Thyroxin – Serum eines schilddrüsenlosen Hundes gleichzeitig

Versuchsbeginn am 23. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1:10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1:10 Millionen
3. Serum 5 ccm
4. Thyroxin und Serum 2,5 ccm gleichzeitig
5. Thyroxin und Serum 5,0 ccm gleichzeitig

23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.

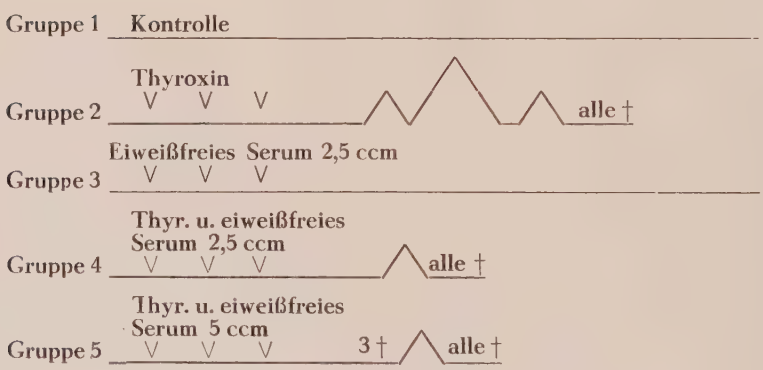


Versuch 14

Thyroxin – Eiweißfreies Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 24. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Eiweißfreies Serum 2,5 ccm
4. Thyr. und eiweißfreies Serum 2,5 ccm gleichzeitig
5. Thyr. und eiweißfreies Serum 5 ccm gleichzeitig

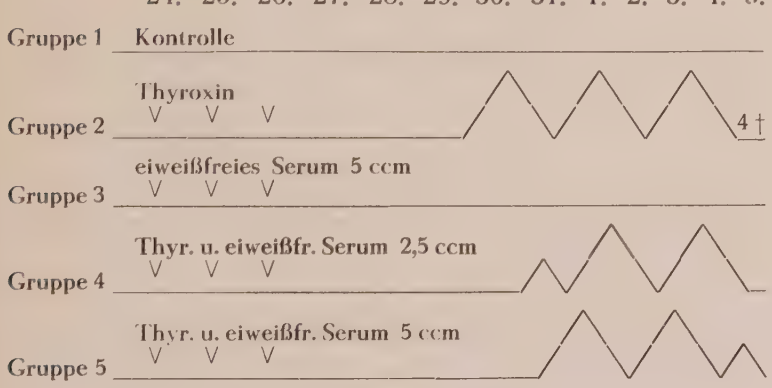


Versuch 15

Thyroxin – Eiweißfreies Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 24. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweißfreies Serum 5 ccm
4. Thyr. und eiweißfreies Serum 2,5 ccm gleichzeitig
5. Thyr. und eiweißfreies Serum 5 ccm gleichzeitig



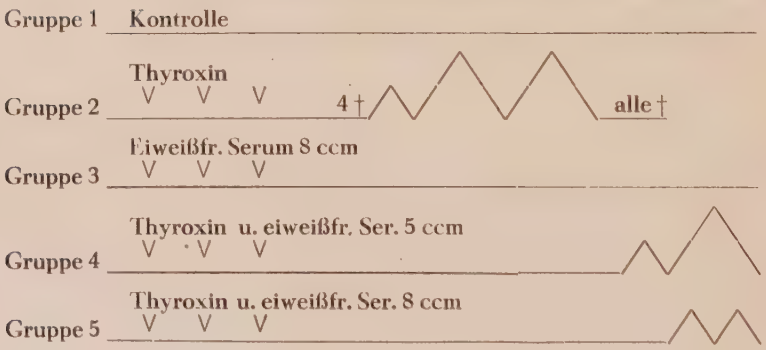
Versuch 16

Thyroxin – Eiweißfreies Serum gleichzeitig

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweißfreies Serum 8 ccm
4. Thyr. und eiweißfreies Serum 5 ccm gleichzeitig
5. Thyr. und eiweißfreies Serum 8 ccm gleichzeitig

12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24.



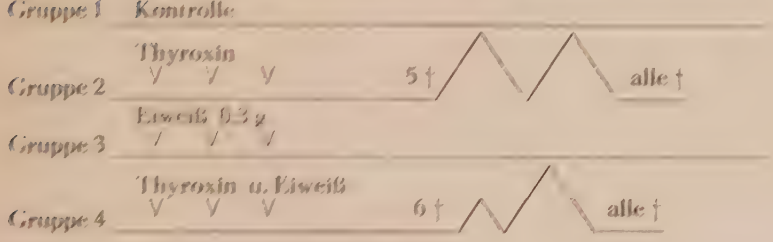
Versuch 17

Thyroxin – Eiweiß gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 19 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Getrocknetes Eiweiß 0,3 g
4. Thyroxin und Eiweiß 0,3 g gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3.



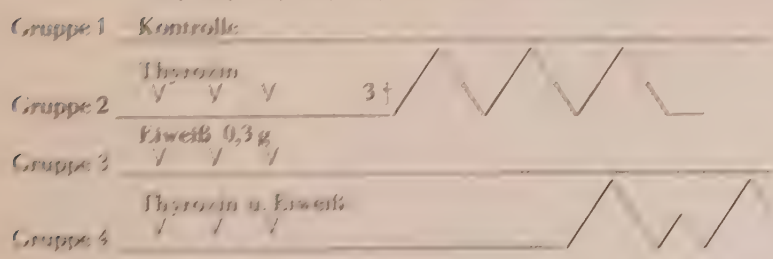
Versuch 18

Thyroxin – Eiweiß gleichzeitig

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
4 Gruppen zu je 19 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweiß 0,3 g
4. Thyroxin und Eiweiß gleichzeitig

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.

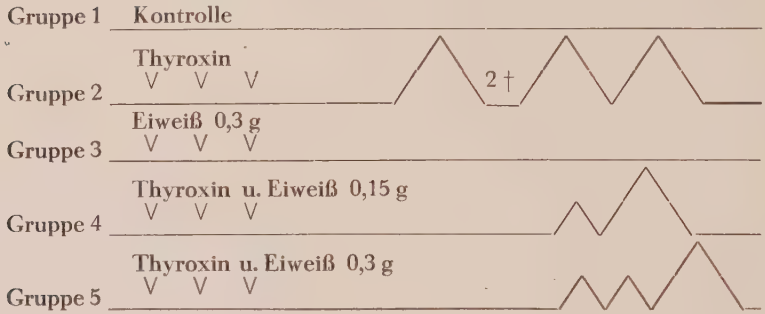


Versuch 19

Thyroxin – Eiweiß gleichzeitig

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweiß 0,3 g
4. Thyroxin u. Eiweiß 0,15 g gleichzeitig
5. Thyroxin u. Eiweiß 0,3 g gleichzeitig

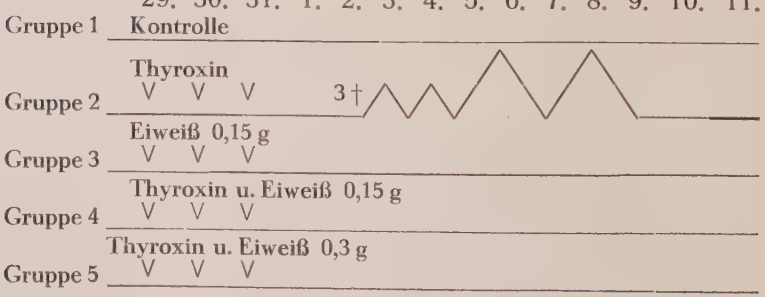


Versuch 20

Thyroxin – Eiweiß gleichzeitig

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweiß 0,15 g
4. Thyroxin u. Eiweiß 0,15 g gleichzeitig
5. Thyroxin u. Eiweiß 0,3 g gleichzeitig



Das Ergebnis der vorstehend ausgeführten Untersuchungen ist kurz zusammengefaßt folgendes:

Die Versuche 1—20 zeigen die Wirkung gleichzeitiger Verabreichung von Thyroxin und Serum, Tyronorman, eiweißfreiem Serum, inaktiviertem Serum und Eiweiß.

Aus den Versuchsprotokollen geht zunächst hervor, daß in allen Versuchen die Thyroxinkonzentration 1:1 Million die Metamorphose so stark beschleunigt, daß die Tiere bereits meist am sechsten Tage zugrunde gehen. Auch in Verbindung mit Serum, Tyronorman, eiweißfreiem Serum, inaktiviertem Serum und Eiweiß kommt bei dieser Konzentration die Schilddrüsenwirkung immer zum Durchbruch. Die Tiere sind alle verkümmert, zeigen Geigenform, die Runderschwänze sind klein und dick, und alle Tiere gehen während der ersten sieben Versuchstage zugrunde. Ein hemmender Effekt von Blut oder daraus hergestellten Stoffen trat bei dieser Thyroxinkonzentration in keinem Falle ein.

Die Thyroxinkonzentration 1:10 Millionen beschleunigt die Metamorphose ebenfalls stark, wird aber von den Froschlarven besser vertragen, sodaß wir in unseren späteren Versuchen nur noch mit der Konzentration 1:10 Millionen gearbeitet haben.

Getrocknetes und frisches Serum schützen die Kaulquappen gegen die Thyroxinwirkung. In unseren Untersuchungen trat während der ganzen Versuchsdauer nur bei 2 Tieren eine Metamorphose ein. Die restlichen 28 Kaulquappen zeigten dagegen nach 15 Tagen noch keine sichere Schilddrüsenwirkung.

Bei gleichzeitiger Fütterung von Thyroxin und Tyronorman ist die Thyroxinwirkung in allen Versuchen ebenfalls deutlich gehemmt. Auch hier tritt die Metamorphose im Vergleich zu den Thyroxinkontrollen immer verzögert ein.

Inaktiviertes Serum übte im ersten Versuch keinen verzögernden Einfluß auf die Metamorphose der Kaulquappen aus. Dagegen gelang es in späteren Versuchen, alle Tiere gegen die Schilddrüsenwirkung zu schützen.

Bei der Verabreichung von Frischserum eines schilddrüsenlosen Hundes und bei eiweißfreiem Serum beobachteten wir in der Mehrzahl aller Versuche eine deutliche Verzögerung der Metamorphose. Von 60 Tieren zeigten nur 20 Froschlarven

eine überstürzte, beschleunigte Entwicklung, bei zwei Drittel der Tiere trat dagegen keine wesentliche Veränderung ein.

In einigen Versuchen prüften wir auch die Wirkung von reinem, getrockneten Hühnereiweiß bei gleichzeitiger Thyroxin-Zufuhr. Dabei wurde in einem Versuch eine völlige Unterdrückung der Schilddrüsenwirkung, in zwei weiteren Versuchen ebenfalls eine deutliche Verzögerung der Metamorphose beobachtet.

2. Zeitlich getrennte Zufuhr von Thyroxin und Blut bezw. daraus hergestellten Stoffen.

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Abschwächung der Schilddrüsenwirkung durch Blut legt die Frage nahe, ob sich die Schilddrüsenwirkung auch unterdrücken läßt, wenn man die Fütterungsabstände von Thyroxin und Blut zeitlich soweit auseinanderrückt, daß die mögliche Wechselwirkung der Präparate in vitro nicht mehr entstehen kann.

Zu diesem Zwecke wurde dem Lebewassser von Kaulquappen zunächst an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich Thyroxin in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt, und erst am 4., 5. und 6. Tage die zu prüfenden Substanzen (Serum, Tyronorman, Eiweiß) und umgekehrt.

Das Ergebnis dieser zeitlich getrennten Thyroxin-Blut-Versuche ist in den folgenden Versuchsprotokollen übersichtlich zusammengestellt.

Versuch 21

Thyroxin – Tyronorman zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 1 Million
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin anschließend Tyronorman
5. Tyronorman anschließend Thyroxin

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.

Gruppe 1 Kontrolle

Gruppe 2 Thyroxin V V V 5 † alle †

Gruppe 3 Tyronorman V V V

Gruppe 4 Thyroxin V V V | Tyronorman V V V alle †

Gruppe 5 Tyronorman V V V | Thyroxin V V V 3 †

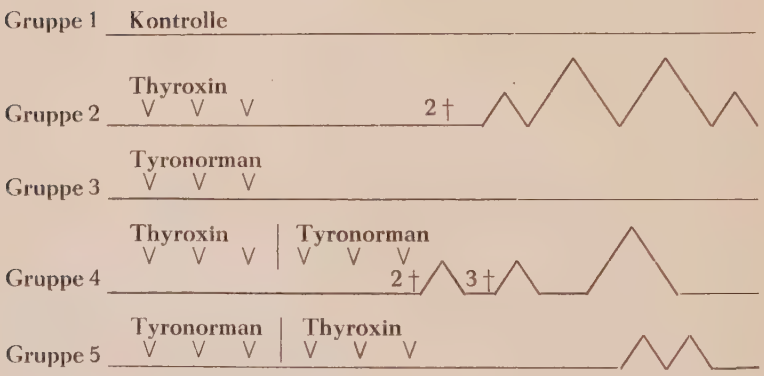
Versuch 22

Thyroxin – Tyronorman zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin anschließend Tyronorman
5. Tyronorman anschließend Thyroxin

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.

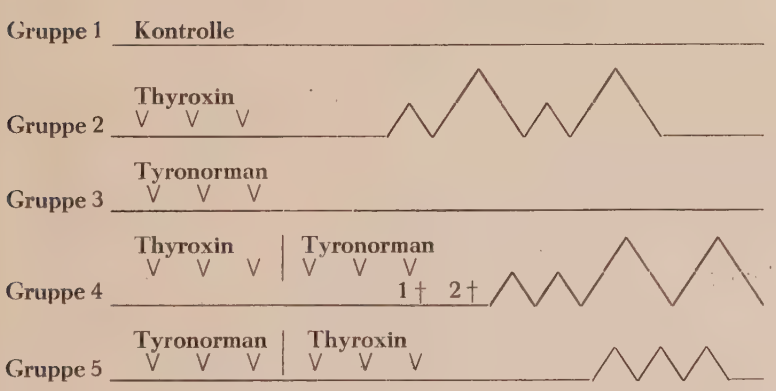


Versuch 23

Thyroxin – Tyronorman zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin anschließend Tyronorman
5. Tyronorman anschließend Thyroxin

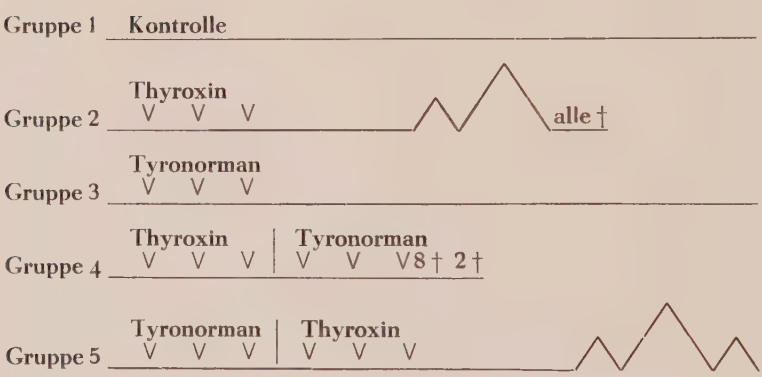


Versuch 24

Thyroxin – Tyronorman zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Tyronorman 0,1 g
4. Thyroxin anschließend Tyronorman
5. Tyronorman anschließend Thyroxin



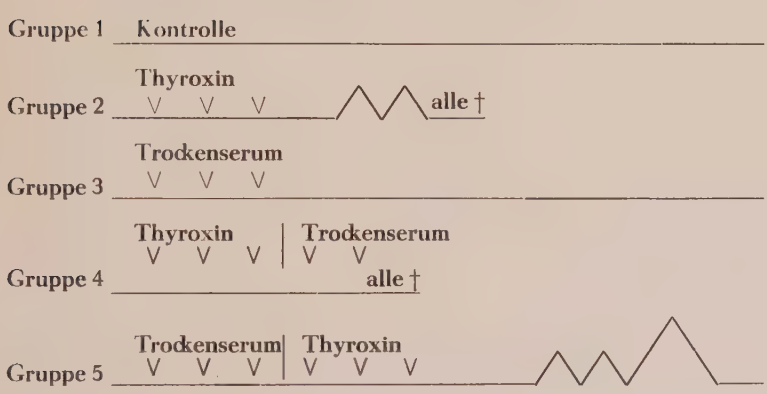
Versuch 25

Thyroxin – Trockenserum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1:1 Million

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1:1 Million
3. Trockenserum 0,15 g
4. Thyroxin anschließend Trockenserum
5. Trockenserum anschließend Thyroxin

22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4.

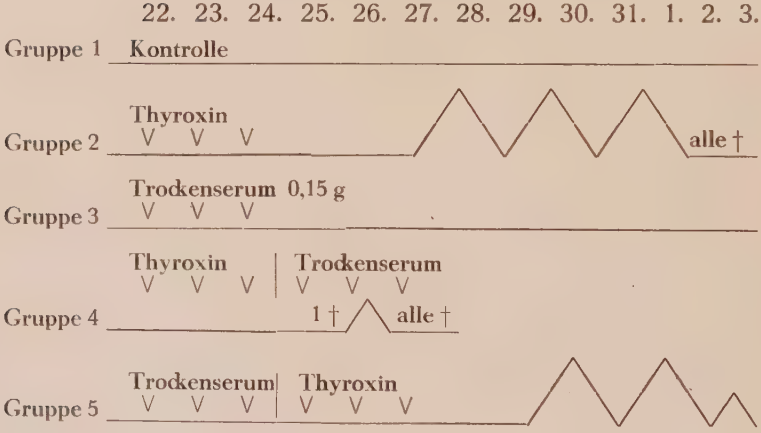


Versuch 26

Thyroxin – Trockenserum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 22. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Trockenserum 0,15 g
4. Thyroxin anschließend Trockenserum
5. Trockenserum anschließend Thyroxin

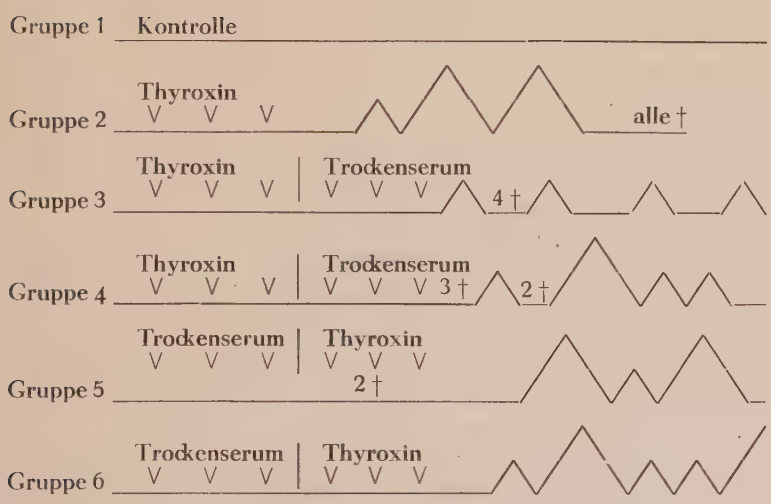


Versuch 27

Thyroxin – Trockenserum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935
6 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Thyroxin anschließend Trockenserum 0,15 g
4. Thyroxin anschließend Trockenserum 0,3 g
5. Trockenserum 0,15 g anschließend Thyroxin
6. Trockenserum 0,3 g anschließend Thyroxin

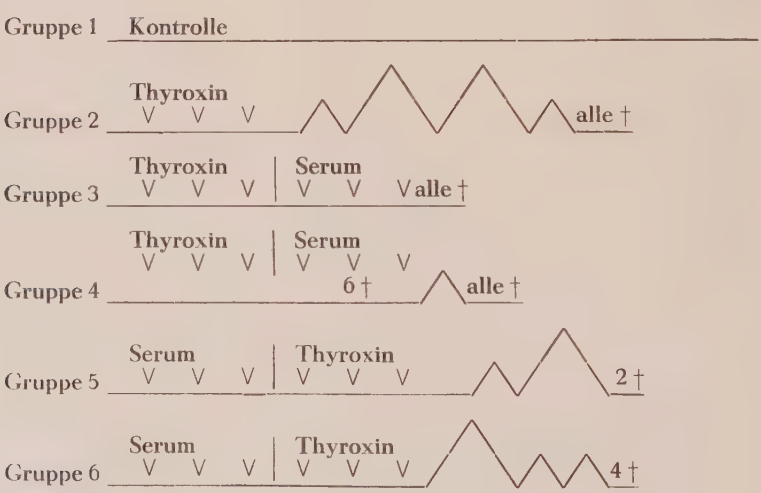


Versuch 28

Thyroxin – Normalserum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
6 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Thyroxin anschließend Normalserum 2,5 ccm
4. Thyroxin anschließend Normalserum 5 ccm
5. Normalserum 2,5 ccm anschließend Thyroxin
6. Normalserum 5 ccm anschließend Thyroxin



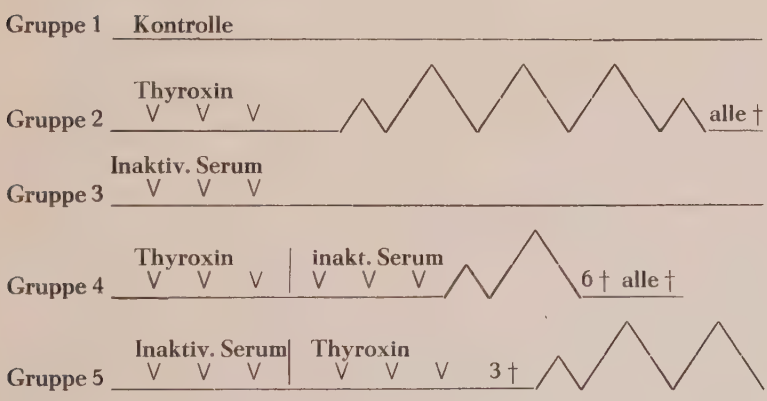
Versuch 29

Thyroxin – Inaktiviertes Serum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 29. Mai 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Inaktiviertes Serum 0,3 g
4. Thyroxin anschließend inaktiv. Serum 0,3 g
5. Inaktiv. Serum anschließend Thyroxin

29. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

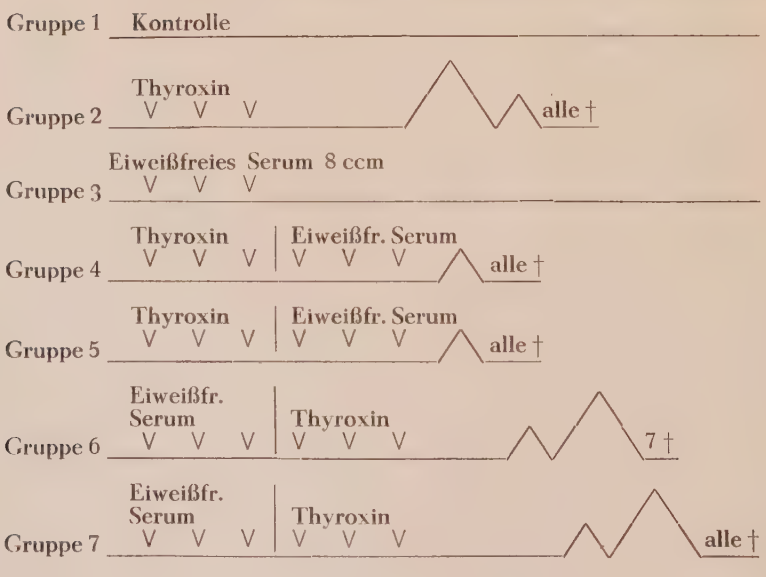


Versuch 30

Thyroxin – Eiweißfreies Serum zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
7 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweißfreies Serum 8 ccm
4. Thyroxin anschließend eiweißfreies Serum 5 ccm
5. Thyroxin anschließend eiweißfreies Serum 8 ccm
6. Eiweißfreies Serum 5 ccm anschließend Thyroxin
7. Eiweißfreies Serum 8 ccm anschließend Thyroxin

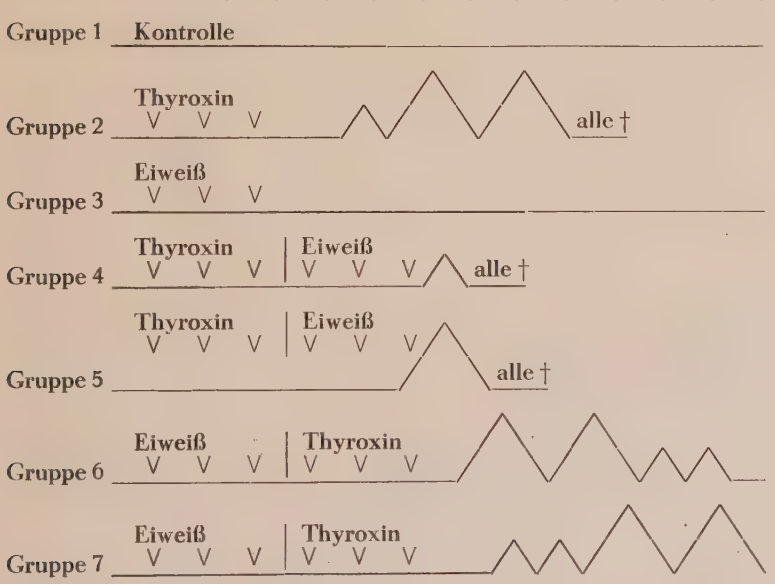


Versuch 31

Thyroxin – Eiweiß zeitlich getrennt

Versuchsbeginn am 12. Juni 1935
7 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Eiweiß 0,3 g
4. Thyroxin anschließend Eiweiß 0,15 g
5. Thyroxin anschließend Eiweiß 0,3 g
6. Eiweiß 0,15 g anschließend Thyroxin
7. Eiweiß 0,3 g anschließend Thyroxin



Die Ergebnisse der Untersuchungen bei zeitlich getrennter Verabreichung von Thyroxin und Blut bezw. daraus hergestellten Stoffen geben im Vergleich zu den Versuchen, bei denen Thyroxin und Blut gleichzeitig verabreicht wurde, ein wesentlich anderes Bild.

Auch hier wirkt die Konzentration 1:1 Million sehr stark auf die Froschlarven ein. Alle Tiere entwickeln sich in vier bis sechs Tagen zu verkrüppelten, kümmerlichen Fröschen, verlieren ihre dunkle Farbe, liegen wie gelähmt am Boden der Glasschalen und gehen schließlich rasch an der Thyroxinvergiftung zu Grunde.

Bei der Thyroxin-Konzentration 1:1 Million und zeitlich getrennter Tyronorman- bezw. Serumzufuhr gehen in zwei Versuchen sämtliche Versuchstiere, die z u e r s t Thyroxin bekamen, am fünften oder sechsten Tage ein und unterscheiden sich von den Thyroxinkontrollen in keiner Weise.

In der umgekehrten Versuchsanordnung tritt die Thyroxinwirkung entsprechend der drei Tage später erfolgten Verabreichung ebenfalls ungemindert ein. Die Vorbehandlung der Tiere mit Tyronorman oder Serum übt also bei dieser Konzentration keine Schutzwirkung aus.

In den folgenden Versuchen wurde daher nur noch mit der Thyroxin-Konzentration 1:10 Millionen gearbeitet, die weniger giftig auf die Kaulquappen wirkte und eine längere Versuchsdauer ermöglichte.

Aber auch bei dieser Versuchsanordnung, bei der dem Lebewasser von 13 Gruppen zu je zehn Kaulquappen an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich Thyroxin und erst am 4., 5. und 6. Tage Serum bezw. Tyronorman, inaktiviertes Serum, eiweißfreies Serum, Eiweiß verabreicht wurde, ließ sich die Thyroxinwirkung nicht unterdrücken. Die Mehrzahl der Tiere ging bereits zwischen dem sechsten und achten Tage zu Grunde und zeigte typische Schilddrüsenwirkung.

Die wenigen Tiere, die in den Gruppen Thyroxin anschließend Tyronorman, und Thyroxin anschließend Trockenserum überleben, beenden ihre Metamorphose alle in zehn bis zwölf Tagen und gleichen den Thyroxinkontrollen.

Eine Schutzwirkung von Blut oder daraus hergestellten Stoffen wurde auch in dieser Versuchsanordnung kein einziges Mal beobachtet.

Das gleiche Verhalten zeigten auch die Tiere, denen zunächst an drei aufeinanderfolgenden Tagen Serum bezw. Tyronorman, eiweißfreies Serum, inaktiviertes Serum, Eiweiß verabreicht wurde, und erst am 4., 5. und 6. Tage Thyroxin:

Die Kaulquappen wurden durch die Vorfütterung der genannten Substanzen nicht gegen die Schilddrüsenwirkung geschützt. Ebenso wie bei den Thyroxinkontrollen trat bei fast allen Versuchstieren entsprechend der drei Tage später beginnenden Einwirkung des Thyroxins die volle Schilddrüsenwirkung ein. Nur in einer Gruppe, die Tyronorman und anschließend Thyroxin erhielt, setzte die Metamorphose verzögert ein; die Tiere blieben größer und kräftiger als die Thyroxinkontrollen.

IV. Der Einfluß von Vitamin C und Nebennierensubstanz auf die Metamorphosewirkung des Thyroxins.

Nach den Untersuchungen von Demole und Ippen gelingt es durch tägliche Verabreichung von großen Mengen Vitamin C bei Skorbutkranken Meerschweinchen außer dem Skorbut auch die toxische Thyroxinwirkung aufzuheben. Einen ähnlichen Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin C beobachtete auch Löhr, der mit Vitamin C den Jodgehalt des Blutes bei Hunden erniedrigen konnte. Auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Thyroxin und Vitamin C tritt keine Zunahme des Jodgehaltes im Blute ein.

Diese Angaben werden auch durch klinische Beobachtungen bestätigt, nach denen Basedow-Kranke unter Vitamin C-Behandlung häufig erhebliche Besserung (Zunahme des Körpergewichts, Absinken der Pulszahl, Abnahme des Jodgehaltes im Blute) zeigen.

Unabhängig von diesen Untersuchungen zeigte Loeser, daß Vitamin C die nach Verabreichung von thyreotropem Hormon bei Meerschweinchen eintretende Schilddrüsenveränderung abschwächt oder aufhebt.

Auf Grund der vorstehenden Ergebnisse lag es daher nahe, auch den Einfluß von Vitamin C auf die Metamorphosewirkung des Thyroxins im Froschlarvenversuch zu untersuchen.

Eine Hemmung der Schilddrüsenwirkung trat jedoch in keinem Falle ein.

Auch Nebennierensubstanz, deren hoher Vitamin C-Gehalt bekannt ist, übte im Froschlarvenversuch keine Schutzwirkung gegen Thyroxin aus.

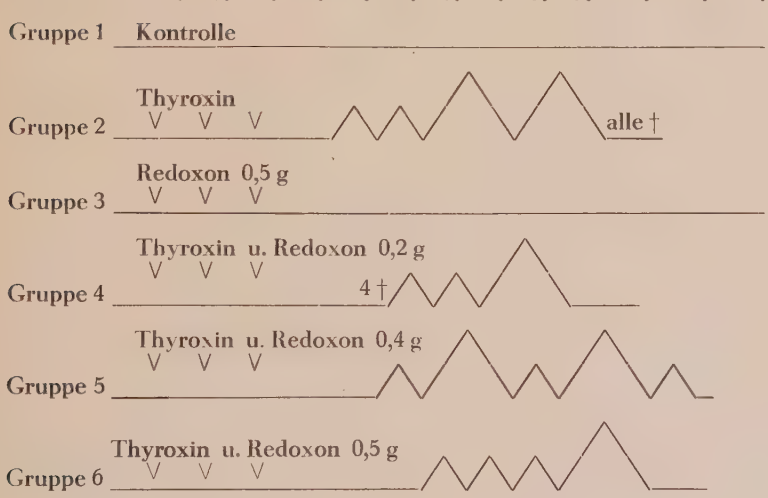
Vitamin C (Redoxon) wurde in liebenswürdiger Weise von der Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt.

Versuch 32

Thyroxin – Redoxon gleichzeitig

Versuchsbeginn am 31. Mai 1935
6 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
4. Redoxon 0,5 g
4. Thyroxin und Redoxon 0,2 g gleichzeitig
5. Thyroxin und Redoxon 0,4 g gleichzeitig
6. Thyroxin und Redoxon 0,5 g gleichzeitig

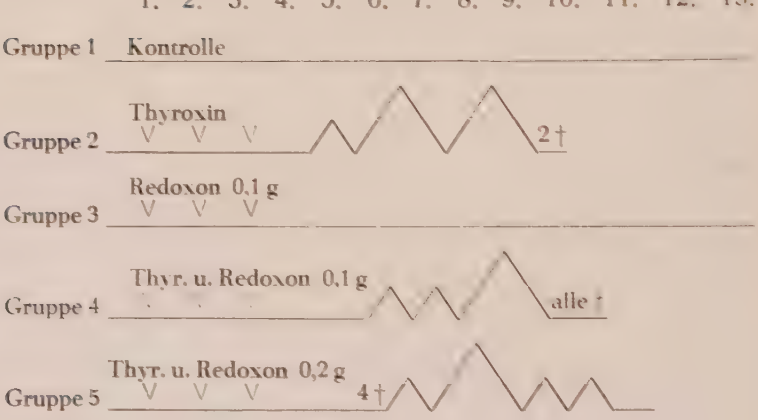


Versuch 33

Thyroxin – Redoxon gleichzeitig

Versuchsbeginn am 1. Juni 1935
5 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Redoxon 0,1 g
4. Thyroxin und Redoxon 0,1 g gleichzeitig
5. Thyroxin und Redoxon 0,2 g gleichzeitig

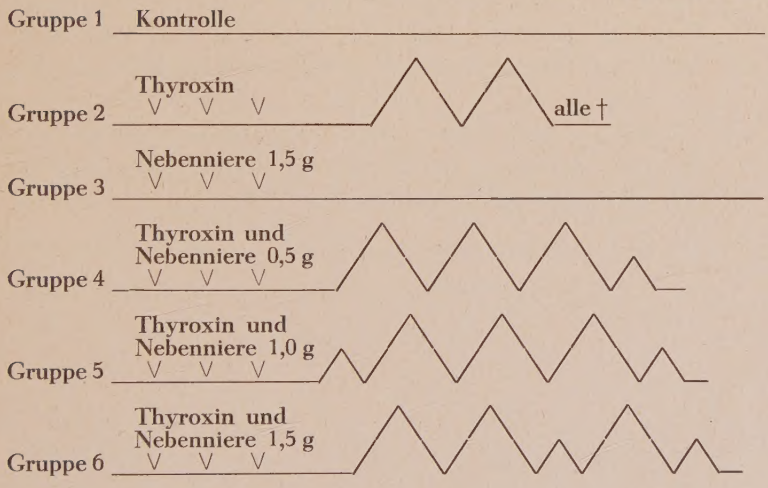


Versuch 34

Thyroxin – getrocknete Nebenniere gleichzeitig

Versuchsbeginn am 3. Juni 1935
6 Gruppen zu je 10 Tieren in 300 ccm Wasser
Thyroxinkonzentration 1 : 10 Millionen

1. Kontrolle
2. Thyroxin 1 : 10 Millionen
3. Getrocknete Nebennierensubstanz 1,5 g
4. Thyroxin und getr. Nebenniere 0,5 g gleichzeitig
5. Thyroxin und getr. Nebenniere 1,0 g gleichzeitig
6. Thyroxin und getr. Nebenniere 1,5 g gleichzeitig



V. Zusammenfassung.

Es wird der Einfluß von Blut und aus Blut hergestellten Präparaten auf die durch Thyroxin auslösbare überstürzte Entwicklung (Metamorphose) von Kaulquappen untersucht:

1. Die nach Thyroxin-Einwirkung auftretende überstürzte Entwicklung von Kaulquappen wird durch gleichzeitige Verabreichung von Serum, eiweißfreiem Serum, inaktiviertem Serum, Tyronorman und Eiweiß verzögert bezw. aufgehoben.

2. Die abschwächende Wirkung von Serum, eiweißfreiem Serum, inaktiviertem Serum, Tyronorman und Eiweiß tritt nicht ein, wenn Thyroxin und diese Stoffe den Tieren zeitlich getrennt zugeführt werden.

3. Vitamin C und Nebennierensubstanz schwächen die nach Thyroxin-Einwirkung auftretende Metamorphose von Kaulquappen bei gleichzeitiger Verabreichung nicht ab.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft („Roche-Fonds") ausgeführt.

Literatur-Verzeichnis

Gudernatsch, Arch. Entw. mech. **35,** 457, (1912/13)

Romeis, Biochem. Zeitschr. **141,** 500 (1923)

Blum, Schweiz. Med. Woch. S. 777 (1933)

Blum, zit. nach Schweiz. Med. Woch. 1933 S. 777

Müller u. Fellenberg, Grenzgeb. Med. u. Chir. **42,** 661 (1932)

Lewit, Berland u. Rywkin, Z. exper. Med. **71,** 506 (1930)

Lewit, Berland u. Rywkin, s. a. Trendelenburg: Die Hormone II. S. 67 Berlin, Julius Springer 1934

V. Demole u. Ippen, Z. für physiol. Chem. **235,** 226 (1935)

Löhr, Arch. f. exper. Pharmakol. u. Pathol. **180,** 344 (1936)

Loeser, Zentralbl. f. Inn. Med. 1936 im Druck.

Lebenslauf

Ich wurde am 22. Februar 1908 als Tochter des Bankbeamten Rudolf Eisfeld und seiner Ehefrau Rose, geb. Geisenheyner zu Berlin-Steglitz geboren.

Anfangs besuchte ich die Schule in Potsdam, nach dem Tode meines Vaters im Feld das Gymnasium Ernestinum zu Gotha (Thür.), an dem ich Ostern 1927 das Abiturium bestand.

Medizin studierte ich vom Herbst 1927 bis Winter 1932/33, davon ein Semester in Jena, zwei Semester in Freiburg, ein Semester in Basel und sieben Semester in Berlin. In Berlin bestand ich auch 1930 die ärztliche Vorprüfung mit „gut" und im Sommer 1933 das Staatsexamen mit „gut".

Mein praktisches Jahr absolvierte ich in Berlin und in Ludwigsburg i. Wttbg., und zwar die ersten fünf Monate im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin, anschließend drei Monate in der Frauenklinik Straßmann, Berlin und zwei Monate vertretungsweise auf der Frauenabteilung des Kreiskrankenhauses Ludwigsburg. Die restliche Zeit war ich am Pathologischen Institut des Krankenhauses Berlin-Neukölln tätig. Von dort aus erhielt ich eine Volontärassistentenstelle im Krankenhaus Villingen i. Schw. Seit dem Sommer 1935 habe ich vielfach meist auf dem Lande praktische Ärzte vertreten.